

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



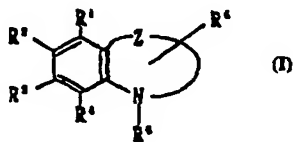
(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 209/12, 209/14, 209/18, 215/40, A61K 31/40, 31/47		A1	(11) 国際公開番号 WO97/12860
			(43) 国際公開日 1997年4月10日(10.04.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02852		中村正平(NAKAMURA, Shohei)[JP/JP] 〒616 京都府京都市右京区太秦多藪町14番地 レジデンス・ベレ・シャンブル6004号 Kyoto, (JP)	
(22) 国際出願日 1996年9月30日(30.09.96)		和田勝夫(WADA, Katsuo)[JP/JP] 〒569-11 大阪府高槻市上土室1丁目10番 ヒルズコート高槻3番館502号 Osaka, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平7/259082 ✓ 1995年10月5日(05.10.95) JP 特願平8/58078 ✓ 1996年3月14日(14.03.96) JP 特願平8/194331 ✓ 1996年7月24日(24.07.96) JP		(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒604 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 Kyoto, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 神谷尚治(KAMIYA, Shoji)[JP/JP] 〒615 京都府京都市西京区上桂三ノ宮町50番地39号 第5コーポ中川202号 Kyoto, (JP) 白波瀬弘明(SHIRAHASE, Hiroaki)[JP/JP] 〒617 京都府長岡京市今里川原38番地の35 Kyoto, (JP) 松井 博(MATSUI, Hiroshi)[JP/JP] 〒631 奈良県奈良市三松3丁目14番4号 Nara, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称 新規ヘテロ環誘導体およびその医薬用途

003613

1998 -08- 17



(57) Abstract

Heterocyclic derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each symbol is as defined in the specification. The compounds (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof show excellent effects of inhibiting ACAT and inhibiting the peroxidation of lipids on mammals and thus are useful as an ACAT inhibitor and lipid peroxidation inhibitor. Namely, they are useful in the prevention and treatment of, for example, arteriosclerosis, hyperlipemia, arteriosclerotic lesions in association with diabetes, and ischemic diseases in brain and heart.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02852

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/08, 12, 14, 18, 215/40, A61K31/40, 47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D209/08, 12, 14, 18, 215/40, A61K31/40, 47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 622356, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), November 2, 1994 (02. 11. 94), Example & JP, 7-10839, A & CA, 2121391, A	1-8, 17, 22
P,X	JP, 8-208602, A (Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd.), August 13, 1996 (13. 08. 96), Example & EP, 708091, A1 & CA, 2160600, A	1-8, 17, 22
A	JP, 5-140102, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), June 8, 1993 (08. 06. 93), Full descriptions & EP, 512570, A1 & AU, 9215282, A & CA, 2068261, A & ZA, 9203216, A & TW, 200456, A & CN, 1067886, A	1 - 24
P,A	JP, 8-92210, A (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), April 9, 1996 (09. 04. 96),	1 - 24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

-A- document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

-E- earlier document but published on or after the international filing date

-L- document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

-O- document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

-P- document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

-T- later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

-X- document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

-Y- document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

-&- document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 13, 1996 (13. 12. 96)

Date of mailing of the international search report

December 25, 1996 (25. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02852

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Full descriptions & WO/9287, A1 & AU, 9535324, A	
A	JP, 5-97802, A (LIPHA Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique), April 20, 1993 (20. 04. 93), Full descriptions & EP, 506532, A1 & AU, 9213094, A & FR, 2674522, A1 & NO, 9201141, A & CA, 2063170, A & CS, 9200895, A2 & US, 5219859, A & ZA, 9202163, A & NZ, 242078, A	1 - 24
A	JP, 3-148247, A (Warnar-Lambert Co.), June 25, 1991 (25. 06. 91), Full descriptions & EP, 415413, A & AU, 9061901, A & NO, 9003799, A & FI, 9004223, A & PT, 95148, A & CA, 2024300, A & CN, 1050376, A & DD, 297400, A & ZA, 9006937, A & US, 5153226, A & NZ, 235109, A	1 - 24

Bejelentés ügyszáma: P8903485 Bejelentés napja: 19890711
Közzétételi szám: 52059 Közzététel napja: 19900628
Lajstromszám: 210861 Megadás napja: 19950516
Megadás meghirdetés: 19950828
Elsőbbségi adatok: JP075925/89 - 19890327, JP214266/88 - 19880829, JP174137/88 - 19880712
NSZO: C07D-215/38; C07D-215/60; A61K-031/47

Magyar cím:

Eljárás új kinolinszármazékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PRODUCING NOVEL QUINOLINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM

Bejelentő:

Takeda Chemical Industries Ltd., Osaka, JP

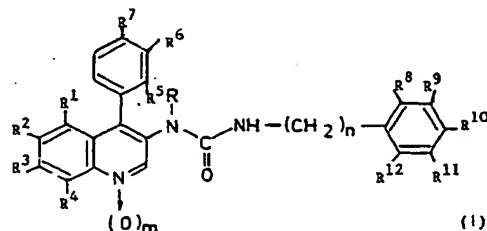
Feltaláló:

Ikeda, Hitoshi, Osaka, JP

Meguro, Kanji, Hyogo, JP

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest, HU



Kivonat:

A találmány tárgya eljárás új, az **ACAT** enzimet gátló hatású (I) általános képletű kinolin-származékok - a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, nitro-, alkil-tio-, halogén-alkil-tio- vagy halogén-alkoxycsoport;

R³ jelentése hidrogénatom vagy alkil- vagy alkoxycsoport;

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkilcsoport;

R⁵ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio- vagy hidroxilcsoport;

R⁶ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy alkil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R⁷ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R⁸ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkilcsoport;

R⁹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil- vagy alkoxycsoport;

R¹⁰ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, hidroxi-, nitro- vagy alkanoil-oxycsoport;

R¹¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, nitro- vagy halogén-alkilcsoport;

R¹² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil- vagy alkoxycsoport;

R jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport vagy hidroxi- és/vagy alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenil-alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1; és

n értéke 0 vagy 1 -

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor

(i) R⁵, R⁶ és R⁷ közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő vagy

(ii) ha R⁵, R⁶ és R⁷ egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ és R¹² közül legalább az egyik jelentése fluoratom - előállítására a szerves kémiából jól ismert módszerekkel, illetve ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Igénypont:

1. Eljárás új (I) általános képletű kinolinszármazékok - a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó

alkilcsoport;
R2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-, halogén-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-tio- vagy halogén-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkoxics csoport;

R3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport;

R4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio- vagy hidroxilcsoport;

R6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R9 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport;

R10 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidroxil-, nitro- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkanoil-oxics csoport;

R11 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro- vagy halogén- 1-4 szénatomot) tartalmazó alkilcsoport;

R12 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy hidroxil- és/vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport;

m értéke 0 vagy 1; és

n értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy ha m értéke 0, akkor

(i) R5, R6 és R7 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő vagy

(ii) ha R5, R6 és R7 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R8, R9, R10, R11 és R12 közül legalább az egyik jelentése fluoratom - és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (IIa) általános képletű vegyületet vagy sóját valamely (IIb) általános képletű vegyülettel vagy sójával - a képletekben Q2 jelentése -NCO képletű csoport, ha Q1 jelentése -N(R)H képletű csoport vagy Q2 jelentése aminocsoport, ha Q1 jelentése -NCO vagy -N(R13)COX képletű csoport, R13 jelentése a tárgyi körben R jelentésére megadott alkil- vagy fenil-alkilcsoport és X jelentése halogénatom, míg a többi szimbólum jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk és kívánt esetben egy így kapott, m=0 jelentésű (I) általános képletű vegyületet m=1 jelentésű (I) általános képletű vegyületté oxidálunk és/vagy gyógyászati lag elfogadható sőt képzünk. (Elsőbbsége: 1989. 03. 27.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, amelyek képletében

R1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio-, halogén-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-tio- vagy halogén-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkoxics csoport;

R3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport;

R4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R5 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-tio- vagy hidroxilcsoport;

R6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot

tartalmazó alkil- vagy hidroxilcsoport;

R7 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy hidroxilcsoport;

R8 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport;

R9 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoport;

R10 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, hidroxi-, nitro- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkanol-oxilcsoport;

R11 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxi-, nitro- vagy halogén- (1-4 szénatomot) tartalmazó alkilcsoport;

R12 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxilcsoport;

R jelentése hidrogénatom vagy 1-8 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy hidroxil- és/vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenil-(1-4 szénatomot tartalmazó)alkilcsoport;

m értéke 0; és

n értéke 0 vagy 1,

azzal a megkötéssel, hogy

(i) R5, R6 és R7 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő vagy

(ii) ha R5, R6 és R7 egyaránt hidrogénatomot jelent, akkor R8, R9, R10, R11 és R12 közül legalább az egyik jelentése fluoratom, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek és gyógyszeratilag elfogadható sóik előállítására:

6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-klór-fenil)-ureido]-kinolin,

6,8-dimetil-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-klór-fenil)-ureido]-kinolin,

6-klór-4-(2-metil-tio-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,

6-(difluor-metil-tio)-4-fenil-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,

6-(difluor-metoxi)-4-fenil-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,

8-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-kinolin,

6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[1-butil-3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin és

4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin-hidroklorid,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 08. 29.)

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése 1-8 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R jelentése 7-9 szénatomot tartalmazó fenil-alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ia) általános képletű vegyületek - a képletben R2é és R6é egymástól függetlenül halogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek - előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (Ib) általános képletű vegyületek - a képletben R2í és R4é egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, és R6é jelentése halogénatom vagy 1-4

szénatomos alkilcsoport - előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó következő vegyületek előállítására:

6-klór-4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-kinolin,
6-klór-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-4-(2-metil-fenil)-kinolin,
3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-4-(2-metil-fenil)-kinolin,
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin,
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-etil-kinolin,
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-fluor-kinolin,
3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6-metil-4-(2-metil-fenil)-kinolin,
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,6-difluor-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin,
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-ureido]-6,8-dimetil-kinolin,
4-(2-klór-fenil)-3-[3-(2,4-difluor-fenil)-ureido]-6,7-dimetil-kinolin,

azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben R¹-R¹², R, m és n jelentése az 1. igénypontban megadott - vagy gyógyászati lag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 03. 27.)

11. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben R¹-R¹², R, m és n jelentése a 2. igénypontban megadott - vagy gyógyászati lag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. 07. 12.)

12. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 3. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyaggal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1988. 08. 29.)

Bejelentés ügyszám: P9402108	Bejelentés napja: 19940715
	Adatközlés napja: 19940928
Közzétételi szám: 70942	Közzététel napja: 19951128
Lajstromszám: 216790	Megadás napja: 19990708
	Megadás meghirdetése: 19990830
Elsőbbségi adatok: US08095140 - 19930721	
NSZO: C07D-211/46; C07D-405/12; C07D-401/12; C07D-401/14; C07D-405/14;	
	C07D-207/12; A61K-031/445; C07D-223/08

Magyar cím:

Koleszterin abszorpcióját gátló hatású trisz(karbaminsav-észter)-származékok, és ezeket tartalmazó gyógyszerek szítmények

Angl. cím:

TRIS CARBAMIC ACID ESTERS AS INHIBITORS OF CHOLESTEROL ABSORPTION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

Bejelentő:

American Home Products Corp., Madison, New Jersey, US

Feltaláló:

Commons, Thomas Joseph, Wayne, Pennsylvania, US

Lacclair, Christa Marie, Newtown, Pennsylvania, US

Strike, Donald Peter, St. Davids, Pennsylvania, US

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest, HU

Kivonat:

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a képletben Z jelentése fenilcsoport, amely adott esetben nitrocsoporttal, 1 szénatomos alkilcsoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal lehet szubsztituálva, dibenzofuranil-csoport, fenil-O-fenil-csoport, fenil-fenil-csoport, fenil-(1-7 szénatomos alkil)-fenil-csoport; p értéke 1-3; R₃ jelentése hidrogénatom; A jelentése 1-14 szénatomos alkilcsoport, (1-7 szénatomos alkil)-fenil-(1-7 szénatomos alkil)-csoport, (b) képletű cikloalkilcsoport vagy (1-7 szénatomos alkil)-(3-8 szénatomos cikloalkil)-(7 szénatomos alkil)-csoport, vagy R₃ és A a közbezárt nitrogénatommal együtt (n) általános képletű csoportot alkothat, ahol s értéke 1-3; R₄ jelentése hidrogénatom, 1-14 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1-7 szénatomos alkil)-csoport; R₅ jelentése 1-14 szénatomos alkilcsoport, 1-20 szénatomos alkenilcsoport, fenil-(1-7 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilcsoporton 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet; vagy R₄ és R₅ a közbezárt nitrogénatommal együtt (a) általános képletű csoportot alkothat, ahol r és q értéke együtt 1-3, és X jelentése CR₁₂R₁₃, ahol R₁₂ és R₁₃ jelentése azonosan hidrogénatom, vagy a közbezárt szénatommal együtt 3-7 tagú telített karbociklusos gyűrűt alkot és gyógyászati lág elfogadható sóik gátolják a CEH és/vagy ACAT enzimeket in vitro, és gátolják a koleszterin abszorpcióját, fenti hatásuk révén gyógyászati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.

Igény nt:

1. (I) általános képletű vegyületek a képletben Z jelentése fenilcsoport, amely adott esetben nitrocsoporttal, 1-7 szénatomos alkilcsoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal lehet szubsztituálva, dibenzofuranil-csoport, fenil-O-fenil-csoport, fenil-fenil-csoport, fenil-(1-7 szénatomos alkil)-fenil-csoport; p értéke 1-3; R₃ jelentése hidrogénatom; A jelentése 1-14 szénatomos alkilcsoport, (1-7 szénatomos alkil)-fenil-(1-7 szénatomos alkil)-csoport, (b) képletű cikloalkilcsoport vagy (1-7 szénatomos alkil)-(3-8 szénatomos cikloalkil)-(7 szénatomos alkil)-csoport, vagy R₃ és A a közbezárt nitrogénatommal együtt (n) általános képletű csoportot alkothat, ahol s értéke 1-3; R₄ jelentése hidrogénatom, 1-14 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1-7 szénatomos alkil)-csoport; R₅ jelentése 1-14 szénatomos alkilcsoport, 1-20 szénatomos alkenilcsoport, fenil-(1-7 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilcsoporton 1-7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet; vagy R₄ és R₅ a közbezárt nitrogénatommal együtt (a) általános képletű csoportot alkothat, ahol r és q értéke együtt 1-3, és X jelentése CR₁₂R₁₃, ahol R₁₂ és R₁₃ jelentése azonosan hidrogénatom, vagy a

közbezar szénatommal együtt 3 1 vagy 4 szénatomos gyant alkot vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I-1) általános képletében Z, R3, R4 és R5 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sói.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek (I-2) általános képletében Z, R3, R4 és R5 jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sói.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Z jelentése fenilcsoport, amely adott esetben nitrocsoporttal, 1 7 szénatomos alkilcsoporttal, 3 8 szénatomos cikloalkilcsoporttal lehet szubsztituálva, fenil-O-fenil-csoport, fenil-fenil-csoport, fenil-(1 7 szénatomos alkil)-fenil-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Z jelentése 4-fenoxi-fenil-csoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amely a (4-fenoxi-fenil)-4-[6-(hexil-karbamoil-oxi)-hexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát, vagy gyógyászatiilag elfogadható sója.

7. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amely a [6-[[1-(4-fenoxi-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-hexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát, vagy annak gyógyászatiilag elfogadható sója.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely (4-fenoxi-fenil)-4-[6-(dihexil-karbamoil-oxi)-hexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[6-(piperidin-1-il-karbonil-oxi)-hexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[6-(dibenzil-karbamoil-oxi)-hexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[12-(hexil-karbamoil-oxi)-dodecil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[6-[[4-(2,2-dimetil-propil)-benzil]-heptil-karbamoil-oxi]-hexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-(Z)-4-[6-(oktadec-9-enil-karbamoil-oxi)-hexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-(Z)-4-[12-(oktadec-9-enil-karbamoil-oxi)-dodecil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[3-(hexil-karbamoil-oxi)-propil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[3-(nonil-karbamoil-oxi)-propil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; [3-[[1-(4-fenoxi-fenoxi-karbamoil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-propil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; [6-[[1-(4-nitro-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-hexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; [6-[[1-(dibenzofuran-2-il-oxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-hexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; [6-[[1-(4-fenil-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-hexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; [6-[[1-(4-pentil-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-hexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[4-(hexil-karbamoil-oxi)-metil]-benzil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; [6-[[1-(3-fenoxi-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-hexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; [6-[[1-(4-benzil-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-hexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; [1-[[1-(4-fenoxi-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-piperidin-4-il]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[4-(4-fenil-butil-karbamoil-oxi)-piperidin-1-karbonil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[4-(4-hexil-karbamoil-oxi)-ciklohexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; (4-ciklohexil-fenil)-4-[6-(hexil-karbamoil-oxi)-hexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; [4-[[1-(4-fenoxi-fenoxi-karbonil)-piperidin-4-il-oxi-karbonil]-amino]-ciklohexil]-8-aza-spiro[4,5]dekán-8-karboxilát; (4-fenoxi-fenil)-4-[4-(hexil-karbamoil-oxi)-piperidin-1-il-karbonil-oxi]-1-piperidin-karboxilát; vagy (4-fenoxi-fenil)-4-[4-((hexil-karbamoil-oxi)-metil)-ciklohexil-karbamoil-oxi]-1-piperidin-karboxilát.

9. Gyógyászati készítmények koleszterinabszorpciójának csökkentésére emlősbén, amelyek gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagot és (I) általános képletű vegyület a képletben Z jelentése fenilcsoport, amely adott esetben nitrocsoporttal, 1 7 szénatomos alkilcsoporttal, 3 8 szénatomos cikloalkilcsoporttal lehet szubsztituálva, dibenzofuranil-csoport, fenil-O-fenil-csoport, fenil-fenil-csoport, fenil-(1 7 szénatomos alkil)-fenil-csoport; p értéke 1 3; R3 jelentése hidrogénatom; A jelentése 1 14 szénatomos alkilén-csoport, (1 7 szénatomos alkil)-fenil-(1 7 szénatomos alkil)-csoport, (b) képletű cikloalkilcsoport vagy (1 7 szénatomos alkil)-(3 8 szénatomos

cikloalkil) (1 7 szénatomos alkil)-csoport, vagy R3 és A a közbezárt nitrogénatommal együtt (n) általános képletű csoportot alkothat, ahol s értéke 1 3; R4 jelentése hidrogénatom, 1 14 szénatomos alkilcsoport vagy fenil-(1 7 szénatomos alkil)-csoport; R5 jelentése 1 14 szénatomos alkilcsoport, 1 20 szénatomos alkenilcsoport, fenil-(1 7 szénatomos alkil)-csoport, amely a fenilcsoporton 1 7 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituálva lehet; va y R4 és R5 a közbezárt nitrogénatommal együtt (a) általános képletű csoportot alkothat, ahol r és q értéke együtt 1 3, és X jelentése CR₁₂R₁₃, ahol R₁₂ és R₁₃ jelentése azonosan hidrogén atom, vagy a közbezárt szénatommal együtt 3 7 tagú telített karbociklusos gyűrűt alkot vagy annak valamely gyógyászatiilag elfogadható sója gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazzák.

Bejelentés ügyszáma:	P9202462	Bejelentés napja:	19911126
		Adatközlés napja:	19921028
Közzétételi szám:	62885	Közzététel napja:	19930628
Elsőbbségi adatok:	GB9025848 - 19901128		
PCT bejelentés száma:	EP9102228		
PCT közzététel száma:	9209582		
NSZO:	C07D-405/04; C07D-233/64; A61K-031/415		

Magyar cím:

Eljárás szubsztituált biciklusos vegyületek új 2-imidazolil-származékai és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PRODUCING NEW 2-IMIDAZOLYL DERIVATIVES OF SUBSTITUTED BICYCLIC COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SAME

Bejelentő:

Farmitalia Carlo Erba S.r.l. , Milánó, IT

Feltaláló:

Augusto, Chiari , Firenze, IT

Cozzi, Paolo , Milánó, IT

Fancelli, Daniele , Milánó, IT

Ghiselli, Giancarlo , Busto Arsizio, IT

Severino, Dino , Milánó, IT

Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda , Budapest, HU

Kiv nat:

A találmány tárgya eljárás biciklusos vegyületek új, az (I) általános képlettel jellemezhető imidazol-2-il-származékai és ezek sói, valamint a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletben - bizonyos korlátozásokkal -

Z oxigénatom vagy metilcsoport;

n egész szám 1-től 6-ig;

R1 hidrogénatom, illetve adott esetben szubsztituált alkil-, fenil- vagy fenil-alkilcsoport;

R2 adott esetben szubsztituált alkil-, aralkil- vagy cikloalkilcsoport;

R3 és R4 hidrogénatom vagy alkilcsoport; vagy együttesen a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, gyűrűt képeznek; és

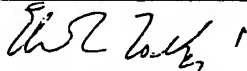
Q alkil-, hidroxil-, alkoxil-, illetve adott esetben szubsztituált fenil-, fenil-alkil-, cikloalkil- vagy cikloalkil-alkil-csoport; vagy egy R'R"N- általános képletű csoport, ahol előnyösen az R' és R" egyike hidrogénatom, a másik hidrogénatom, alkilcsoport, illetve adott esetben szubsztituált cikloalkil- vagy fenilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek **ACAT** enzim inhibitorai, így zsírsavcsere zavaraiiban felhasználhatók mint gyógyszerkészítmények hatóanyagai.



A bejelentés ügyszáma: P9900617

Kat.	P C T	A releváns iratok azonosító adatai	A vonatkozó igénypontok száma	A bejelentés osztályjelzete NSZO6
A	*	Lásd a mellékelt WO9712860 számú nemzetközi újdonságkutatási jelentést!	C07D20908 C07D20912 C07D20914 C07D20918 C07D21540 A61K 3140 A61K 3147
A		HU 210861 B igénypontok	1-24	
A		HU 216790 B Az egész dokumentum	1-24	
A		HU P9202462 A Az egész dokumentum	1	
				A vizsgált szakterület NSZO
				C07D A61K

Dátum: 2001.11.30	Ügyintéző: 	
<p>* PCT-újdonságkutatási jelentésből</p> <p>A releváns iratok kategóriái:</p> <p>X: olyan irat, amely a vizsgált megoldás valamennyi lényeges jellemzőjét tartalmazza</p> <p>Y: olyan irat, amely egy vagy két irattal kombinálva magában foglalja a vizsgált megoldás valamennyi lényeges jellemzőjét</p> <p>A: a technika állását meghatározó irat</p>	<p>O: olyan irat, amely nyilvános gyakorlatbavételre, használatra, szóbeli közlésre, kiállításra vagy más módon történő ismertetésre utal</p> <p>P: olyan irat, amely a magyar bejelentés napja előtt, de az igényelt elsőbbség napján vagy azt követően került nyilvánosságra</p> <p>E: olyan korábbi elsőbbségű magyar szabadalmi vagy használati mintaoltalmi leírás, amely a</p>	<p>vizsgált bejelentés elsőbbségi napját követően került nyilvánosságra</p> <p>D: olyan irat, amelyet a vizsgált megoldás leírásában a technika állásának ismertetésénél a bejelentő idéz</p> <p>&: azonos szabadalmi családba tartozó irat /analóg/</p>